

筋肉の若さを支える HGF を強化する化合物を世界で初めて発見

—加齢性疾患の予防・治療法開発による健康寿命の延伸に期待—

ポイント

- ① 超高齢化社会において健康寿命の延伸は喫緊の課題
- ② 筋幹細胞活性化因子 HGF の生理機能を増強する化合物を世界で初めて発見
- ③ ヒトや伴侶動物の加齢性筋萎縮・再生不全に対する医薬品などへの応用など、健康寿命の延伸に貢献すると期待

概要

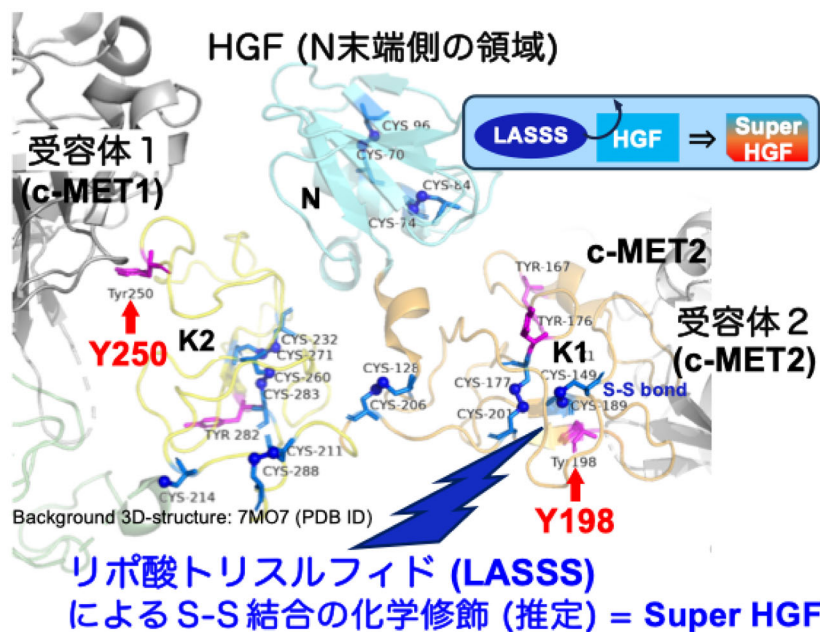
加齢に伴い骨格筋は萎縮し柔軟性も低下します。運動機能の低下を効果的に予防・治療する方法はありますか？酸化ストレスの軽減や適度な運動、高タンパク質栄養という一般的な健康科学的施策に加えて、筋肉の加齢変化を引き起こす根本的な仕組みに基づいた画期的な方法の開発が望まれています。

九州大学大学院農学研究院の辰巳隆一教授らの共同研究グループは、筋幹細胞（衛星細胞と呼ばれる“眠れる筋組織幹細胞”）(※1) の活性化因子 HGF（肝細胞増殖因子）(※2) がニトロ化(※3)されると生理活性を失うこと(※4)を見出し、この現象が加齢に伴い進行・蓄積することによって筋萎縮が進行するという新しい学説を 2024 年 2 月に発表しました（2023 年 11 月プレスリリース；Aging Cell 23(2), e14041, 2024, <https://doi.org/10.1111/accel.14041> に掲載）。この研究成果の発展として、ニトロ化・不活化されづらく、かつ、細胞膜受容体との親和性も増強された“スーパーHGF”にする化合物を発見しました。

この化合物とはリポ酸トリスルフィド（LASSS：αリポ酸に硫黄原子を 1 つ追加した化合物、R 体）(※5) です。その高い抗酸化性（抗ニトロ化活性）に依存せずに、HGF と反応しその局所的構造を変えることによりニトロ化耐性と受容体結合親和性を増強することを明らかにしました。筋幹細胞の活性化とこれに続く増殖・分化などの生理活性は損なうことはありません。

これらの研究成果はヒト・ネコ・イヌなどの HGF にも広く適用可能です。ヒトや伴侶動物の加齢性筋萎縮症に対する医薬品などへの応用が期待され、健康寿命の延伸に大きく貢献すると期待されます。

本研究成果は「Scientific Reports」に 2026 年 7 月 24 日（金）（日本時間午後 6 時）に掲載されました。



参考図

研究者からひとこと：

トリスルフィドの多機能性は聞いていましたが、リポ酸トリスルフィド（LASSS）に上記のような機能があるとは全く想像していませんでした。対 HGF モル比 1:4000 で LASSS を添加する実験を行っていましたが、偶然 1:8000 で処理したところ受容体結合親和性が約 2 倍に増加することを観察しました。HGF と LASSS を混合しただけでするので、大変な驚きでした。これが、本成果を生む発端になりました。（辰巳隆一）

【研究の背景と経緯】

本研究代表者の辰巳隆一教授はこれまでに、骨格筋の肥大・再生の最初のイベントある「筋幹細胞(衛星細胞)の活性化」に関する研究を行い、物理刺激を引き金とする HGF (肝細胞増殖因子) 依存的な分子機構を明らかにしました。すなわち、細胞外マトリックス (ECM) に保持されている HGF が遊離し、これが細胞膜受容体 c-met に結合すると筋幹細胞が活性化する連鎖調節機構(カスケード)を解明しました。HGF は現在までに認知されている唯一の活性化因子(液性因子)です。

この研究の過程で、活性化因子 HGF がニトロ化されると、受容体 c-met への結合能を失うことを見出しました (生理活性の消失)。加齢に伴い、ECM に結合・保持されている HGF のニトロ化・不活化が進行・蓄積することを明らかにし、この現象が加齢性筋萎縮・再生不全 (結合組織の浸潤により筋線維の数が減少し筋収縮張力が十分に回復しない他、筋の柔軟性も低下する現象) の基礎的要因であるとする学説を、2023 年 11 月にプレスリリースしました(Elgaabari et al., 2024)。この学説を支える重要な知見を以下に追記します。(図 1 参照)

- ・ HGF による筋幹細胞の活性化は、筋肥大・再生の最初の必須イベントとして筋の恒常性に寄与しているので、これが加齢に伴い機能しなくなることが筋萎縮の根幹要因であることは容易に理解できます。また、HGF はコラーゲンを合成する線維芽細胞の増殖を抑制する機能を有しているので、HGF のニトロ化は結合組織の増加も説明できます。このように、筋幹細胞の活性化因子 HGF のニトロ化・不活化によって筋の加齢変化を明確に説明できます。
- ・ 筋幹細胞の増殖や分化を制御する他の細胞増殖因子 (FGF2, IGF1, TGF- β 3) ではニトロ化は認められないことから、HGF のニトロ化・不活化は特異的かつ重要な生理学的意義を持つと考えられます。
- ・ HGF がニトロ化を受けるチロシン残基(Y)は Y198 と Y250 です。この 2 つのチロシン残基は受容体 c-met との結合部位を構成していることから、ニトロ化によって立体構造が変化し c-met に結合できなくなると推測されます (【用語解説】(※4)HGF の生理活性の消失 を参照)。
- ・ HGF のニトロ化は、速筋型の IIx, IIa 型筋線維で顕著に進行・蓄積することを見出しました (図 1 のパネル B 参照)。このことは、ヒトの骨格筋の加齢性萎縮の筋線維型選択性 (速筋型筋線維が優先的に萎縮すること) を説明できるはじめての成果です。ヒトでは、速筋型の IIb 型筋線維はほとんど存在しませんので、IIx, IIa 型筋線維が主要な速筋型筋線維といえます。従って、HGF のニトロ化を原因とする加齢性筋萎縮・再生不全はヒトでは特に顕著に進行すると考えられます。
- ・ これらの研究成果は、ニトロ化 HGF を特異的に認識するモノクローナル抗体 (ニトロ化 Y198-HGF 抗体およびニトロ化 Y250-HGF 抗体) の作出に成功したことに大きく依存しています (市販のニトロ化チロシン抗体とは異なり、ニトロ化した HGF に特異的に結合する抗体です)。この作業過程で多種類の抗体が得られ、この中から、HGF のニトロ化を抑制するモノクローナル抗体を選抜 (スクリーニング) することを計画しました。研究用試薬や抗体医薬としての利用を意識した研究コンセプトです。最終的に、ニトロ化 Y198 を含む合成ペプチド(11 残基)を抗原として得られた抗体から抗体

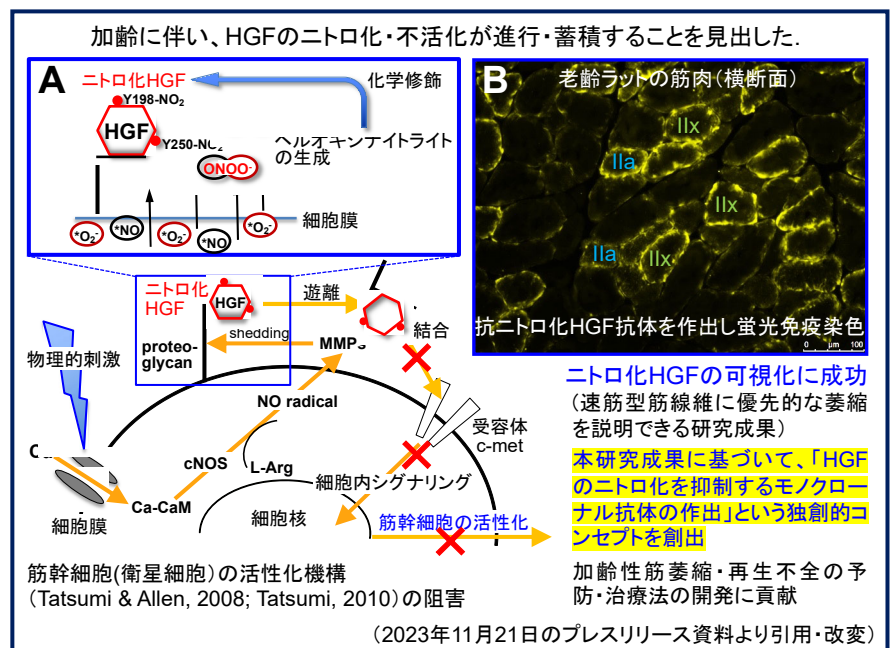


図 1. 本研究の背景 (これまでの研究成果)

識別記号 1H41C10 のモノクローナル抗体が得られました。この抗体の Fab 領域の先端部にある抗原認識部位が Y198 の極近傍に結合すると、Y198 と Y250 の両方に対してニトロ化抑制効果を発揮することを見出しました。また、1C10 抗体が Y198 近傍に結合した状態でも細胞膜受容体 c-met に結合できること、すなわち、1C10 抗体と HGF の結合複合体は衛星細胞を活性化する生理活性を保持していることがわかりました。HGF に結合しニトロ化を強力に抑制する一方で、1C10-HGF 複合体は細胞膜受容体 c-met への結合親和性を保持するという特性は、HGF の活性保護剤として極めて有用です。これらの成果を、2024 年 9 月にプレスリリースしました(Tanaka *et al.*, *Aging Cell*23(10), e14337, 2024, <https://doi.org/10.1111/accel.14337> に掲載)。

本研究では、上記の「抗体の結合によるニトロ化抑制」というアイデアを発展させ、「強い抗酸化能を持つ特殊な化合物によるニトロ化抑制（化合物によるペルオキシナイトライトの消去）」が可能であるか調べることから研究を開始しました。研究は予想もしない方向に進むことになりましたが、動機であったことに偽りはありません。詳細は次項をご覧ください。

【研究の内容と成果】

強力な抗酸化能を持つ特殊な化合物として、グルタチオントリスルフィド (GSSSG) とリボ酸トリスルフィド (LASSS) の 2 種のトリスルフィドに注目しました。GSSSG および LASSS を種々の濃度で HGF に加えてから直ちにペルオキシナイトライト (ONOO⁻) を添加しニトロ化を誘導しました（“ペルオキシナイトライト”に関しては【用語解説】(※3) ニトロ化 を参照)。その結果、トリスルフィド濃度 (対 HGF モル比) が 1:400 から 1:4000 に増加するに伴い (1:4000 とは、HGF 分子の数 1 に対してトリスルフィド分子の数が 4000 という意味です)、HGF の Y198 と Y250 のニトロ化が大きく抑制されることが明らかになりました。トリスルフィドの強力な抗酸化能から考えて予想された結果でした。学術的には意義ある知見ではありますが特に驚くほどではないと考えています。

HGF の生理活性、特に受容体結合親和性は 100%保護されていなかったのので、対 HGF モル比を 1:8000 に上げたらもっと大きな効果があると期待し実験を行ったところ、受容体結合親和性が本来の値 (HGF がニトロ化される前の初期値) を大きく超え約 1.5 倍に達することを観察しました。ニトロ化処理を行わない場合には初期値の約 2 倍でした。この増強効果は LASSS だけであり、GSSSG では認められませんでした。2 重の驚きであり、全く予想していませんでした。これらの結果を得た瞬間に、本研究の核となる「LASSS との反応による HGF の部分的構造変化 (chemical modification) に伴う機能増強」(Super HGF 仮説) を着想しました。高いモル比でトリスルフィド処理すると未反応のトリスルフィドやその反応生成物が存在し、それらの影響が懸念されたため、これらを限外濾過膜(※6)を用いて除去してから先と同様の解析を行いました。ここからが本研究成果の本番です。得られた成果の概要を以下にまとめます。

- 1) LASSS をモル比 1:8000 で HGF に添加すると (pH 7.4, 25°Cの生理的条件下；処理時間を設ける必要なし)、受容体結合親和性は大きく上昇し、先とほぼ同様に約 2 倍以上に達しました (図 2 パネル a 参照；バー 3 と 4 の比較)。この増強効果は LASSS のモル比依存的であり、1:4000 を超えるとほぼ直線的に結合親和性は増加しました。従って、1:4000 を超える高いモル比で LASSS が存在すると直ちに HGF と相互作用・反応し、その結果として受容体結合親和性が劇的に向上することが明らかになりました。LASSS と HGF を生理食塩水中で混和するだけの簡単操作でこのような効果があるのはとても驚きです。加熱や攪拌、処理時間も必要ありません。また、LASSS の前駆体であるリボ酸 (LASS) には増強効果は認められませんでした。LASSS の高い反応性と特性を表しています。
- 2) 上記と同様に LASSS で処理した HGF (限外濾過により未反応のトリスルフィドおよび反応生成物を除去した試料) にペルオキシナイトライト (ONOO⁻) を添加しニトロ化誘導したところ、LASSS

処理していない HGF (対照区) に比べてニトロ化レベルが低く抑えられていることを観察しました (図 2 パネル b 参照; 青枠で囲った 2 つの試料の比較)。また、Y250 に比べて Y198 のニトロ化が大きく抑制されていることも明らかになりました (Y250 は約 15%の抑制に対して、Y198 では約 55%の抑制; Y198 と Y250 の 2 つを合わせて 70%程度の抑制)。また、前述したように受容体結合親和性に効果が認められなかった GSSSG に対しても同様のニトロ化抑制効果を検証したところ、やはり明らかな効果は認められませんでした。高反応性硫黄を有するトリスルフィドであれば何でも良いという訳ではなく、LASSS の特性、特に構造や分子の大きさなどに依存した結果であると考えられました (【用語解説】(※5) リポ酸トリスルフィド (LASSS) の挿入図参照)。限外濾過により未反応のトリスルフィドを除去していますので、前述のような LASSS 自体のニトロ化抑制効果を見ているわけでは決してありません。あくまでも HGF 分子 (特に Y198) それ自体のニトロ化耐性が増強されたことを示しています。以上が in vitro 実験で得られた知見です。HGF の生理機能を化合物で増強できることを世界で始めて明らかにした成果です。

- 3) 上述の通り、LASSS と HGF が反応すると HGF の受容体結合親和性およびニトロ化耐性が劇的に向上することを in vitro で明らかにしました。この優れた効果が生体内でも実現できるかどうかを次に検証しました。マウスの尻尾を吊り下げることで後肢筋、特に下腿部のふくらはぎの筋を不活動(廃用)にする、いわゆる“尾懸垂による廃用性筋萎縮誘導実験系”を用いて LASSS の飲水投与の効果調べました (約 50 μ g LASSS/g マウス体重/日)。筋を不活動にすると細胞外マトリックスに存在する HGF がニトロ化することを昨年報告したので (Kuwakado et al., 2025)、2 年以上の長期間を要する加齢実験の代替として採用しました。LASSS を 3 日間事前に飲水投与してから 5 日間廃用したところ、HGF のニトロ化が抑制されることを確認しました。陽性コントロールは LASSS 非投与の廃用区、陰性コントロールは無処理区 (LASSS 非投与+廃用なし) であり、既報と同様に廃用によって HGF のニトロ化が進行することを確認しています。また、GSSSG の飲水投与も同様に行いましたが、やはりニトロ化抑制効果は認められませんでした。先と同様に LASSS の反応性や特性を際立たせる結果になりました。LASSS の体内での代謝速度を考えると、LASSS が 5 日間の廃用期間、筋組織内に留まっているとは到底考えられません (もし十分な濃度で留まっていたのなら、GSSSG もニトロ化抑制効果を発揮したはずです)。LASSS の特性である HGF と相互作用・反応した結果、ニトロ化が抑制されたと考えるのが適当です。具体的は HGF の Y198 近傍の構造と反応し、構造が一部改変 (リモデリング) されたことにより、ニトロ化耐性および受容体親和性が大きく増強されたと考えています。この現象を表現するキーワードが“スーパーHGF”であり、HGF が LASSS と反応し“スーパーHGF”にリモデリングされると推測しています。当該論文では“enhanced HGF”と表現しました。
- 4) LASSS が相互作用・反応する Y198 近傍の構造とは何でしょうか? この質問に答えるに必要な直接的な実験証拠は、残念ながらまだありません。ですが、LASSS の高反応性硫黄を考えると Y198 近傍の Cys149-Cys189 および Cys177-Cys201 の 2 つの S-S 結合(ジスルフィド結合)が格好のターゲットであり、S-S 結合が S-S-S 結合に改変されると予想するのが妥当です。Y250 の近傍には S-S 結合がないことから、Cys232-Cys271 および Cys260-Cys283 が仮に改変されたとしてもその影響はほとんど及ばないと考え、前述の実験結果 (Y250 のニトロ化耐性に変化なし) を上手に説明できます。(第 1 頁の参考図を参照)。
- 5) 最後に、LASSS の生理機能増強作用は HGF に限ったことでしょうか? 答えは “NO” です。HGF の代わりに BSA (牛血清アルブミン) を用いて調べたところ、BSA も LASSS によってニトロ化耐性が向上することを見出しました。従って、HGF に限らずニトロ化修飾を受けるタンパク質に対して広く LASSS は適用できる可能性があります。

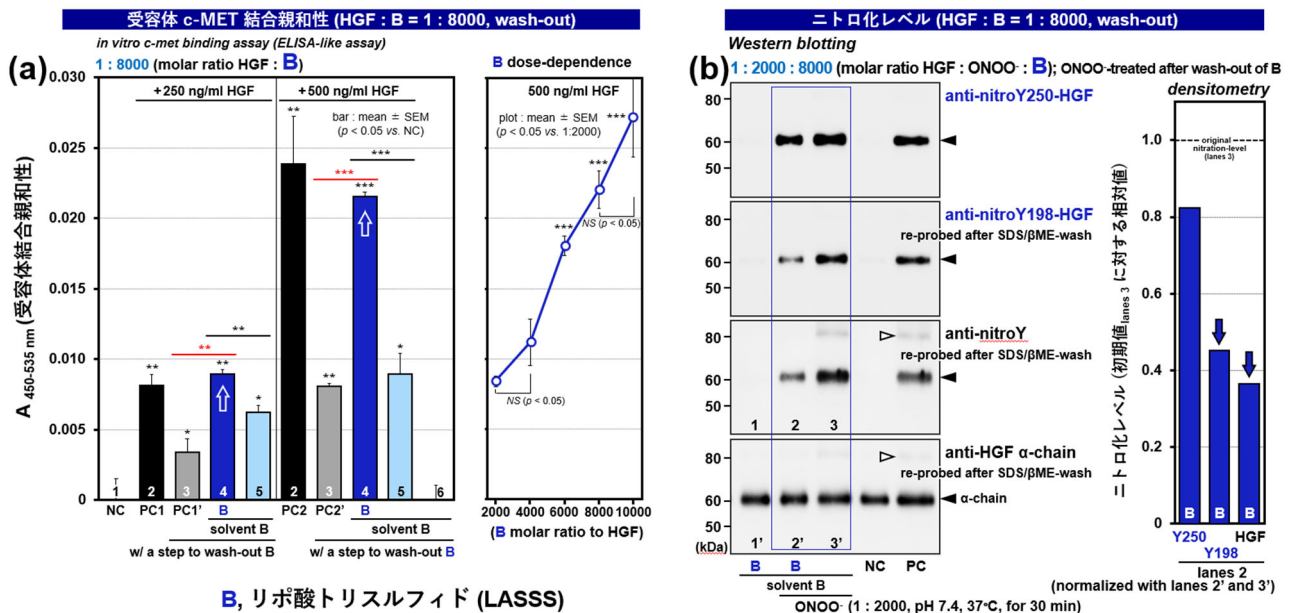


図 2. リポ酸トリスルフィド (LASSS) による HGF の受容体結合親和性およびニトロ化耐性の増強。

(a) LASSS (対 HGF モル比 1:8000) で処理した HGF の受容体 c-MET 結合親和性を、96 穴プレートを用いた ELISA 様 c-MET 結合アッセイにより評価した。すなわち、96 穴プレートの底面を c-MET タンパク質で固層化し、これに各種の HGF 試料を加えた。ELISA と同様に抗 HGF 抗体を用いて HGF の結合量を可視化した。HGF の濃度は 250 ng/ml と 500 ng/ml の 2 通りを設定した。右のカラムは、LASSS の対 HGF モル比を 1:2000 から 1:10000 の範囲で増加させた場合の受容体結合親和性を示す。

(b) LASSS (対 HGF モル比 1:8000) で処理した HGF をペルオキシナイトライト (対 HGF モル比 1:2000) で処理しニトロ化を最大に誘起した。ニトロ化レベルを ECL-Western blotting によりモニターするとともに、デンストメトリーにより数値化した (右のカラム)。ポジティブコントロールで示されたニトロ化レベルを 1 として、3 つの実験区のニトロ化レベルを相対値で示した。ニトロ化レベルの低下が LASSS のニトロ化抑制効果を表す。

【今後の展開】

本研究で見出した LASSS の機能 (HGF の受容体結合親和性およびニトロ化耐性の増強) はヒト・ネコ・イヌ・マウス・ラットなどの HGF に広く適用可能と考えられます。なぜならば、HGF のアミノ酸配列 (1 次構造) は哺乳類で高度に保存されており、特に Y198, Y250 およびそれらの周囲のアミノ酸配列はともに良く保存されているからです。したがって、ヒトや伴侶動物の加齢性筋萎縮・再生不全 (加齢性サルコペニアとその前段階のフレイルを含めて) の積極的な予防・治療法への展開が期待されます。それによって、老齢期の ADL・QOL 低下のリスク要因を軽減し健康寿命の延伸に貢献が期待されます。

また、肝硬変、慢性腎不全、肺線維症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、筋萎縮性側索硬化症、急性脊髄損傷など様々な疾患や病態に対する治療法として HGF ドラッグの投与が試行されていますので、酸化ストレスレベルが高い環境での HGF 活性保護剤として LASSS の有用性も期待されます。

本研究の実験結果は生体外実験系で得られたものですので、実験動物の加齢実験を行い 生体内での有効性や安全性を確認することが必要です。本研究ではその代替として、筋の廃用による HGF のニトロ化を抑制することを確認したので、加齢性変化に対しても有効であると期待しています。ヒトの製薬化に向けては治験を含めて多数のステップがあります。前項で記載した研究成果は LASSS のポテンシャルを明らかにしたものであり、それらの生体内での高い有効性や有用性を更に実証する予定です。

【用語解説】

(※1) 筋幹細胞（別名：衛星細胞）：

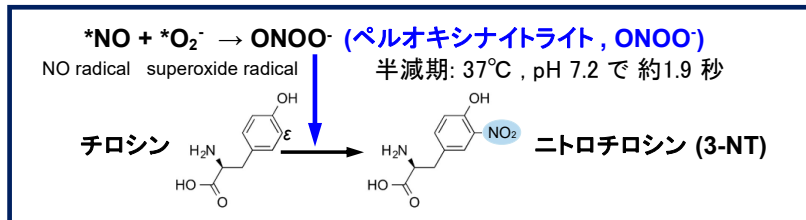
骨格筋組織に存在する幹細胞。通常は休止した状態にあるが（細胞周期でいう休止期）、運動や筋損傷などの物理刺激を受けると HGF（肝細胞増殖因子）依存的に活性化し増殖を開始する。増殖した細胞は互いに融合し新しい筋線維（骨格筋を構成する主要な細胞。細長く大きな多核細胞なので“筋線維”と呼ばれる）を形成するほか、既存の筋細胞に融合する。これにより筋線維の肥大・再生が起きる。

(※2) 活性化因子 HGF（肝細胞増殖因子）：

1980 年代前半に、肝臓から同定された細胞増殖因子。英語表記（hepatocyte growth factor）の頭文字をとって HGF と呼ばれる。種々の組織や細胞で多彩な機能を発揮しており、多機能性細胞制御因子として認知されている。骨格筋においては、筋幹細胞の活性化を誘導することが認知されている唯一の因子である。活性化した筋幹細胞の増殖も促進する一方で、線維芽細胞の増殖や脂肪細胞の肥大化を抑制する。全身性のノックアウトは致死性であることから、HGF の重要性は容易に理解される。

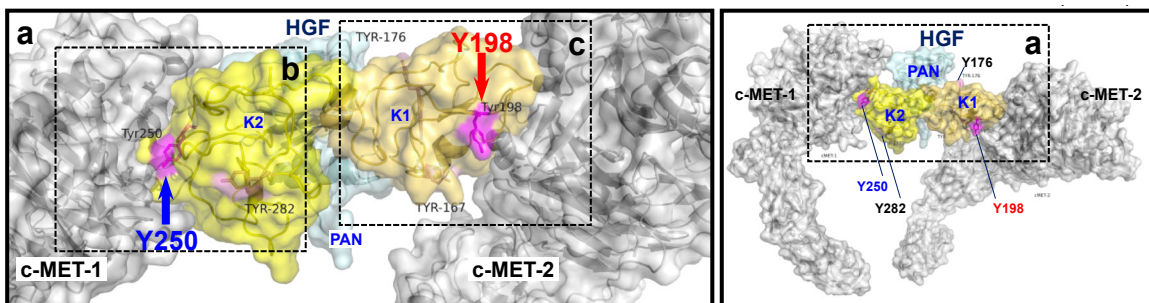
(※3) ニトロ化（下図参照）：

特定の芳香族アミノ酸（主にチロシン残基）の側鎖にニトロ基（-NO₂）を導入する高選択性の翻訳後化学修飾反応。広義の酸化反応に分類される。生体内において、一酸化窒素ラジカル(*NO)と活性酸素(*O₂⁻)との反応により速やかに生成する ペルオキシナイトライト(ONOO⁻、別名 ペルオキシ亜硝酸イオン；単寿命の高反応性生体内分子) によって非酵素的にニトロ化が起こる。-NO 基が導入されるニトロソ化(ニトロシル化)とは異なる。また、「タンパク質の有機化学反応として古くは硫酸酸性条件下での硝酸あるいはテトラニトロメタンによるニトロ化」と「本研究でのペルオキシナイトライトによるニトロ化(生体内反応)」は区別される。



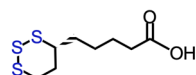
(※4) HGF の生理活性の消失：

前述の通り、HGF は細胞増殖因子であるので、細胞膜受容体 c-met に結合して細胞内シグナリング活性を発現する。HGF のニトロ化はチロシン残基(Y)198 と 250 の2箇所で起き、これにより受容体 c-met への結合性が消失することを明らかにした (Elgaabari *et al.* 2024)。Y198 と Y250 は c-met 結合部位を構成していることから、ニトロ化により立体構造が居所的に変化し c-met に結合できなると推測される。(下図参照; Elgaabari *et al.* (2024) の Supplementary Fig.より抜粋; Uchikawa *et al.* 2021, *Nature Communications* より引用し、加筆・改変して作成)

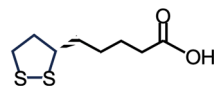


(※5)リポ酸トリスルフィド (LASSS)

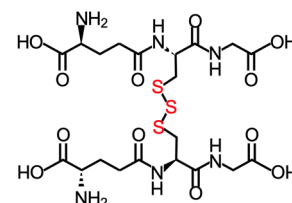
補酵素である α リポ酸 (LASS; ジスルフィド環をもつ脂肪酸) に硫黄原子を 1 つ追加し、ジスルフィド (S-S) がトリスルフィド (S-S-S) に拡張された誘導体。分子量: 238.39。3 つの連続した硫黄原子が共有結合した環状構造を持つ。有機硫黄化合物 (有機ポリスルフィド) の一種で、他のトリスルフィドに共通して高反応性硫黄を含む (下図左端に示した化学構造を参照)。新学術領域である“超硫黄化学”を構成する重要な化合物である。



LASSS (FW: 238.39; *R*-enantiomer)



LA (FW: 206.33; *R*-enantiomer)



GSSSG (FW: 644.70)

(※6)限外濾過膜

タンパク質などの分子をその大きさや形状 (球状や繊維状など) によってふるい分ける膜。ふるい分ける穴のサイズによって分画分子量 5,000 から 1,000,000 の範囲の各種限外濾過膜が市販されている。遠心力もしくはポンプによって圧力をかけ、試料中の分子を簡便に分画できる。本研究では、未反応の LASSS (分子量 238.39) を除去する目的で限界濾過を行った。分画分子量 10,000 の限外濾過膜を使用すると、HGF (分子量は約 90,000) は膜上に、未反応の LASSS (およびその反応生成物) は膜を通過する。膜上の画分に PBS (生理的食塩水) を加え同様に限外濾過することを 3 回ほど行くと、未反応の LASSS (およびその反応生成物) を十分に除去することができる。最後に、HGF を含む膜上の画分を回収し、解析に用いた。これにより、LASSS と相互作用・反応したと期待される HGF の性質を調べることが可能になった。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP26660218, JP21H02347, JP24K01911) の助成研究の一部として実施したものです。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports (Springer Nature)

タイトル: Enhanced HGF with increased receptor affinity and nitration-dysfunction resistance through interaction with lipoic acid trisulfide

著者名: Kahona Zushi^a, Miyumi Seki^a, Ryota Mizuochi, Kazuki Shitamitsu, Alaa Elgaabari, Sakiho Tanaka, Junri Miyamoto, Kaoru Mizoguchi, Reina Fujimaru, Jiaxi Han, Takashi Nakashima, Shoko Sawano, Wataru Mizunoya, Takahiro Maeno, Issei Yokoyama, Takahiro Suzuki, Judy E. Anderson, & Ryuichi Tatsumi[@] ([@]責任著者) (^a同じ貢献度)

DOI: 10.1038/s41598-026-60835-w

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 動物・海洋生物科学講座 教授 辰巳隆一 (タツミ リュウイチ)

TEL/FAX: 092-802-4593(居室), TEL: 092-802-4595(スタッフルーム)

Mail: rtatsumi@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

Kyushu
University **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ